

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

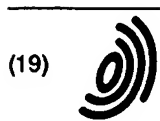
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 708 082 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
24.04.1996 Patentblatt 1996/17

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 249/04**, **C07C 251/38**,
C07C 251/40

(21) Anmeldenummer: **95116246.0**

(22) Anmeldetag: **16.10.1995**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL

(30) Priorität: **22.10.1994 DE 4437905**

(71) Anmelder: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**
D-67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

- **Kell, Michael, Dr.**
D-67251 Freinshelm (DE)
- **Wahl, Josef**
D-67105 Schifferstadt (DE)
- **Klein, Ulrich, Dr.**
D-67117 Limburgerhof (DE)
- **Will, Wolfgang, Dr.**
D-67281 Kirchheim (DE)

(54) **Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen**

(57) Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen der Formel I



in der R einen C₁-C₈-Alkyl- oder C₂-C₈-Alkenylrest, jeweils ggf. halogensubstituiert bedeutet und X für Chlor oder Brom steht, indem man in einem integrierten Prozeß, ohne Isolierung von Zwischenstufen

a) Aceton mit Hydroxylammoniumsulfat und Natronlauge zum Acetonoxim umsetzt;

b) die so erhaltene Lösung von Acetonoxim mit Natronlauge versetzt und vollständig Wasser auskristallisiert,

c) die so erhaltene Suspension des Acetonoxim-Natronsalzes mit Alkylierungsmitteln bei Drucken von 0,5 bis 15 bar und Temperaturen bis 140°C zu Acetonoximethern umsetzt; und

d) die Acetonoximether mit Säuren HX zu den Produkten I spaltet,

wobei man in allen Verfahrensstufen a) bis d) ein einheitliches, nichtpolares aprotisches Lösungsmittel verwendet.

EP 0 708 082 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen der Formel I

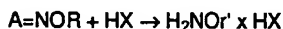
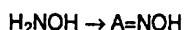


I

in der R einen C₁-C₆-Alkyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest, jeweils ggf. halogensubstituiert bedeutet und X für Chlor oder Brom steht.

Die Verbindungen I stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimittel- und Pflanzenschutzwirkstoffen dar. Solche Wirkstoffe sind beispielsweise in EP-A 253 213 beschrieben.

Die Herstellung von Hydroxylammoniumsalzen über Einzelstufen ist im Prinzip bekannt. Nach Verknüpfung von Hydroxylamin mit einer Schutzgruppe A erhält man zweifach am N-substituierte Hydroxylamine. Diese werden anschließend am Sauerstoffatom elektrophil substituiert und in einem dritten Schritt mit Mineralsäuren unter Freisetzung des Schutzgruppenrestes zu den Verbindungen I gespalten:



(R' z.B. Alkyl, X und Y z.B. Cl oder Br)

Die einzelnen Stufen sind anhand von Beispielen u.a. in Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chem., Bd. 10/1, Seiten 1181 ff (4. Aufl., 1971) und Bd. 10/4, Seiten 55 ff 4. Auflage, 1968 beschrieben. So kann die Schutzgruppe A beispielsweise ein Phthaloylrest, zwei Sulfonatreste oder ein 2-Propylyden-Rest sein. Die Herstellung von Acetoxim gemäß der ersten Verfahrensstufe ist beispielsweise in Houben-Weyl, Bd. 10/4, S. 58 zitiert und erfolgte in wäßrigem Medium. Die Alkylierung von Acetoxim ist beispielsweise beschrieben in Houben Weyl, Bd. 10/4, S. 220 ff, sowie in EP-A 23 460, EP-A 121 701, EP-A 158 150.

Eine unerwünschte Nebenreaktion bei diesen Reaktionsbedingungen ist dabei die N-Methylierung, die zu Nitronen führt und somit die Ausbeuten an O-substituierten Produkten erheblich mindert (Houben-Weyl, Bd. 10/4, S. 220).

Die Spaltung von Acetoximmethylether mit Mineralsäuren ist beispielsweise in Houben-Weyl, Bd. 10/1, S. 1186 ff. beschrieben. Die Reaktion gelingt jedoch in zufriedenstellenden Ausbeuten nur, wenn Aceton destillativ aus dem Gleichgewicht gezogen wird (EP-A 259 850, EP-A 591 798).

Die Umsetzung der beschriebenen drei Einzelstufen zu einem wirtschaftlichen Prozeß in der Produktion von großen Mengen eines Alkoxyamins beinhaltet jedoch folgende Schwierigkeiten:

1. Die Isolierung und Reinigung der Zwischenstufen durch Filtration oder Destillation ist aufwendig und teuer. Die Gesamtausbeute über alle Stufen ist unbefriedigend.

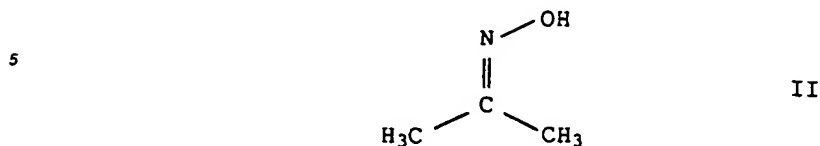
2. Die bei der Alkylierung normalerweise zur Verwendung kommenden polaren bzw. protischen Lösungsmittel (siehe EP-A 23 560 und 121 701) stören bei der anschließenden Hydrolyse und müssen demgemäß von den O-substituierten Oximen vollständig abgetrennt und zurückgeführt werden. Bei Verwendung von nicht polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Toluol, Xylol, Cyclohexan in Stufe 2 muß gemäß EP-A 158 159 ein großer Überschuß an Oxim eingesetzt werden, der dann umständlich wieder isoliert werden muß.

Es besteht daher Bedarf an einem einfachen Verfahren, bei dem die oben geschilderten Nachteile vermieden werden. Verbunden mit der Realisierung dieser Anforderungen wäre ein geringerer Apparatenaufwand, eine günstigere Gesamtausbeute und damit eine höhere Wirtschaftlichkeit.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen der Formel I gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem integrierten Prozeß, ohne Isolierung von Zwischenstufen

EP 0 708 082 A1

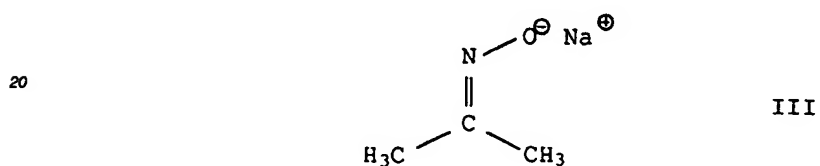
a) Aceton mit Hydroxylammoniumsulfat und Natronlauge zum Acetonoxim der Formel II



10 umsetzt;

b) die so erhaltene Lösung von Acetonoxim mit Natronlauge versetzt und vollständig Wasser auskrist,

15 c) die so erhaltene Suspension des Acetonoxim-Na-salzes III,

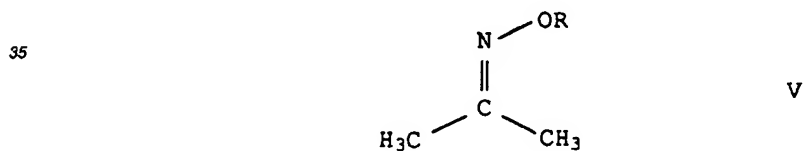


25 mit Alkylierungsmitteln der Formel IV

RY

IV

30 worin R die in Formel I genannte Bedeutung hat und Y für eine nukleofuge Abgangsgruppe steht, bei Drucken von 0,5 bis 15 bar und Temperaturen bis 140°C zu Acetonoximethern der Formel V



40 umsetzt;

d) die Acetonoximether mit Säuren HX zu den Produkten I spaltet

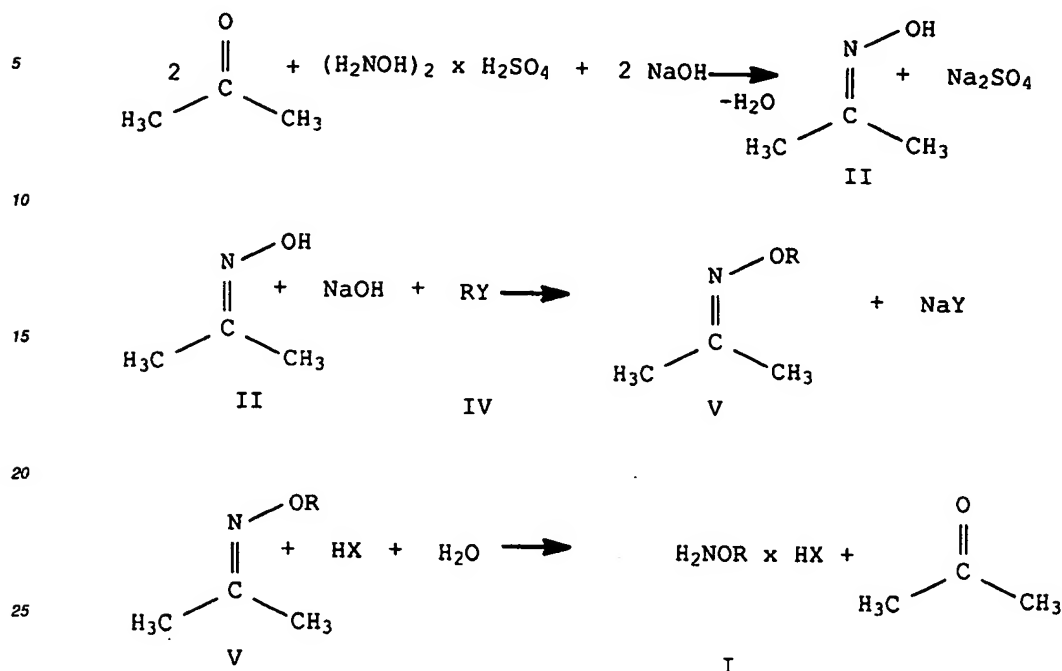
45 wobei man in allen Verfahrensstufen a) bis d) ein einheitliches, nichtpolares aprotisches Lösungsmittel verwendet.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden alle Reaktionsschritte im Eintopfverfahren in Gegenwart eines organischen nicht-protischen Lösungsmittels, das besonders als Schleppmittel zum Auskristen von Reaktionswasser geeignet ist, vorgenommen.

50 Besonders vorteilhaft kommen aromatische, aliphatische und cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie z.B. Benzol, Toluol, o-, m- oder p-Xylol, Hexan oder Cyclohexan in Betracht. Besonders bevorzugt ist Toluol.

55

Die einzelnen Schritte des Gesamtverfahrens sind im folgenden Reaktionsschema zusammengefaßt :



Zunächst setzt man Hydroxylammoniumsulfat mit Aceton und Natronlauge zum Acetonoxim II um, versetzt mit Natronlauge, entfernt azeotrop das Reaktionswasser und alkyliert zum Acetonoximether V. Dieser wird ohne weitere Reinigung mit Säuren HX zu den gewünschten Ammoniumsalzen I gespalten.

Der erste Reaktionschritt wird in an sich bekannter Weise in wäßrigem Medium durchgeführt und dann das Oxim II mit dem Lösungsmittel extrahiert. Ohne weitere Reinigung wird die Produktlösung mit etwa äquimolaren Mengen an Natronlauge, z.B. 0,8 bis 1,2 mol, insbesondere 1,0 mol, bezogen auf II, Natronlauge versetzt, so daß sich das Natriumsalz III bildet, azeotrop Toluol/Wasser ausgekrist und die toluolische Suspension des Natriumsalzes von Acetonoxim mit dem Alkylierungsmittel RY umgesetzt. Als Alkylierungsmittel können vorteilhaft C₁-C₈-Alkyl- bzw. C₂-C₈-Alkenylhalogenide, insbesondere Chloride oder Bromide verwendet werden. Daneben kommen auch Dialkylsulfate wie Dimethylsulfat in Betracht. Für die Herstellung von Ammoniumsalzen mit R=Methyl wird vorzugsweise Methylchlorid als Alkylierungsmittel verwendet.

Das Alkylierungsmittel kann nach den im Stand der Technik beschriebenen Mengenangaben verwendet werden. Ein Überschuß an Oximsalzen gegenüber dem Alkylierungsmittel ist allerdings nach dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht erforderlich.

Die Alkylierung zum Acetonoximether V wird bei Temperaturen bis 140°C, z.B. 20 bis 140°C, insbesondere 30 bis 80°C und einem Druck von 0,5 bis 15 bar, insbesondere 1 bis 4 bar durchgeführt.

Die Alkylierung kann gegebenenfalls unter Zusatz von katalytischen Mengen Phasentransferkatalysatoren wie Tetraalkylammoniumhalogeniden oder quarternären Phosphoniumsalzen erfolgen, die einen reaktionsbeschleunigenden Einfluß haben, durchgeführt werden. Beispiele für solche Salze sind Tetrabutylammoniumbromid, Benzyltrimethylammoniumchlorid oder Tetrabutylphosphoniumbromid.

Nach wäßriger Extraktion wird der Oximether V direkt im organischen Lösungsmittel, z.B. Toluol mit konzentrierten wäßrigen Säuren von HBr bzw. insbesondere Salzsäure gespalten, wobei gleichzeitig ein Gemisch von Aceton, dem Lösungsmittel und verdünnter HX abdestilliert wird. Das Produkt H₂NOR x HX bleibt am Ende der Reaktion gelöst in Wasser und kann für Folgereaktionen direkt weiter eingesetzt oder mit üblichen Methoden isoliert werden.

Alternativ kann der Oximether V aus toluolischer Lösung mit konzentrierter Säure z.B. konz. Salzsäure extrahiert werden und anschließend durch thermisches Erhitzen unter Abdestillieren von Aceton gespalten werden.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Ammoniumsalze I mit R=C₁-C₈-Alkyl oder C₂-C₈-Alkenyl jeweils ggf. halogensubstituiert hergestellt. Aufgrund der Weiterverarbeitung zu biologisch wirksamen Verbindungen sind als R

insbesondere C₁-C₄-Alkyl- und C₂-C₄-Alkenylreste ggf. halogensubstituiert, z.B. 1- bis 3-fach durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert und vor allem R=Methyl bevorzugt.

Das folgende Beispiel verdeutlicht das beanspruchte Verfahren. Die erzielte Gesamtausbeute ist überraschend hoch, die Versuchsdurchführung ist wesentlich einfacher als die Maßnahmen bei schrittweiser Herstellung der Zwischenstufen.

Beispiele

Herstellung von Methoxyaminhydrochlorid ohne Isolierung von Zwischenstufen

Beispiel 1

980 ml Wasser, 390 g Toluol, 328 g Hydroxylammoniumsulfat, 320 g 50 %ige Natronlauge und 232 g Aceton werden bei pH 5 ca. 1 h gerührt. Die wäßrige Phase wird noch 2 x mit 460 ml Toluol extrahiert und die Toluolextrakte zur Toluolphase gegeben. Nach Zugabe von 320 g konz. NaOH kreist man 250 g Wasser aus. Die erhaltene Kristallmaische wird bei 50°C unter 2 bar Druck mit 210 g Methylchlorid versetzt und 5 h bei 50°C intensiv gerührt. Nach Extraktion mit 800 g Wasser wird die toluolische Phase mit 592 g konz. Salzsäure versetzt und unter Rückfluß Toluol/Aceton/Salzsäure abdestilliert. Nach 8 Stunden wird abgekühlt und die Toluolphase abgetrennt. Die wäßrige Phase enthält 238 g Methoxyaminhydrochlorid = 71 % Ausbeute ber. Aceton (über alle Stufen).

Beispiel 2

980 ml Wasser, 390 g Toluol, 328 g Hydroxylammoniumsulfat, 320 g 50 %ige Natronlauge und 232 g Aceton werden bei pH 5 ca. 1 h gerührt. Die wäßrige Phase wird noch 2x mit je 460 ml Toluol extrahiert und die Toluolextrakte zur Toluolphase gegeben. Nach Zugabe von 320 g konz. NaOH kreist man 250 g Wasser aus. Die erhaltene Kristallmaische wird mit 1,5 g Tetrabutylammoniumbromid versetzt und 5 h bei 50°C unter max. 2 bar Druck mit 210 g Methylchlorid versetzt und 5 h bei 50°C intensiv gerührt. Nach Extraktion mit 800 g Wasser wird die toluolische Phase mit 750 g konz. Salzsäure extrahiert und der erhaltene saure Extrakt bei max. 100°C Blasentemperatur destilliert. Nach vollständigem Abdestillieren von Aceton wird mit 400 g Wasser verdünnt. Die erhaltene 30 %ige Lösung enthält 230 g Methoxyaminhydrochlorid = 69 % Ausbeute ber. Aceton.

Vergleichende Betrachtung zu Literaturausbeuten

Die Herstellung von Acetonoxim gelingt mit ca. 90 % Ausbeute. Acetoxim-O-methylether ist optimiert laut EP-A 23 560 in 62 % Ausbeute erhältlich. Die Spaltung zu Methoxyaminhydrochlorid gelingt nach EP-A 591 798 in 90 % Ausbeute. Die Gesamtausbeute beträgt nach Multiplikation der Einzelausbeuten nur 50 %.

Patentansprüche

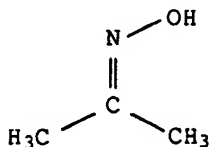
- Verfahren zur Herstellung von O-substituierten Hydroxylammoniumsalzen der Formel I



I

in der R einen C₁-C₈-Alkyl- oder C₂-C₈-Alkenylrest, jeweils ggf. halogensubstituiert bedeutet und X für Chlor oder Brom steht, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem integrierten Prozeß, ohne Isolierung von Zwischenstufen

- Aceton mit Hydroxylammoniumsulfat und Natronlauge zum Acetonoxim der Formel II

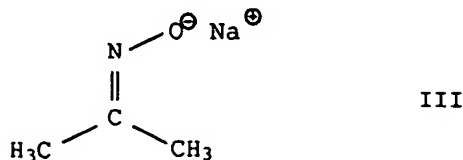


II

umsetzt;

- die so erhaltene Lösung von Acetonoxim mit Natronlauge versetzt und vollständig Wasser auskrist,
 -

c) die so erhaltene Suspension des Acetonoxim-Na-salzes III

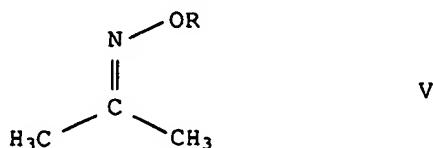


mit Alkylierungsmitteln der Formel IV

RY

IV

worin R die in Formel I genannte Bedeutung hat und Y für eine nukleofuge Abgangsgruppe steht, bei Drucken von 0,5 bis 15 bar und Temperaturen bis 140°C gegebenenfalls unter Zusatz von Phasentransferkatalysatoren zu Acetonoximethern der Formel V



umsetzt;

d) die Acetonoximether mit Säuren HX zu den Produkten I spaltet,

wobei man in allen Verfahrensstufen a) bis d) ein einheitliches, nichtpolares aprotisches Lösungsmittel verwendet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Toluol, Xylol, Hexan oder Cyclohexan verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Toluol verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel Methylchlorid verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumbromid verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Säure HX konzentrierte Salzsäure verwendet.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Acetonoxim II mit etwa äquimolaren Mengen an Natronlauge zum Natriumsalz III umsetzt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 11 6246

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,Y	EP-A-0 591 798 (BASF AG) * Seite 3, Zeile 9 - Zeile 51 * * Ansprüche 1,3 * ---	1-6	C07C249/04 C07C251/38 C07C251/40
D,Y	EP-A-0 158 159 (ALLIED CORPORATION) * Seite 2, Zeile 12 - Zeile 22 * * Seite 4, Zeile 22 - Zeile 36 * * Seite 6, Zeile 33 - Zeile 36 * * Seite 7, Zeile 13 - Zeile 25 * * Seite 7, Zeile 25 - Seite 8, Zeile 33 * * Ansprüche 1-7 * -----	1-6	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07C
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 23. November 1995	Prüfer Goetz, G
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.92 (P04C0)